Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München.
Direktor: Professor Dr. Stepp

Über den Einfluß der Ultraviolettbestrahlung und Histaminvergiftung auf den Askorbinsäuregehalt einiger Organe des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayrischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Schneider
aus München

1938

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Bayrischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Professor Dr. Stepp.
Tag der mündlichen Prüfung: 23. Februar 1938.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über den Einfluß von Ultraviolettbestrahlung und Histaminvergiftung auf den Askorbinsäuregehalt einiger Organe des Meerschweinchens.

I. Die biologische Bedeutung des Vitamins C.

Die chemische Erfassung und Darstellung des antiskorbutischen Vitamins gab der Forschung die Möglichkeit, neben der negativen Wirkung einer mehr oder weniger scharf umschriebenen Mangelkost auch die positive des reinen Wirkstoffes zu untersuchen. Zugleich gestattete der Ausbau der chemischen Nachweismethoden, ein ungefähres Bild von der Verteilung und dem Verhalten dieses Stoffes im Körper zu gewinnen.

Die beiden neuen Möglichkeiten haben uns gelehrt, daß die Bedeutung des Vitamins C mit der Verhütung und der Heilung des Skorbuts keineswegs erschöpft ist.

Eine Reihe von Krankheiten, die mit dem Scharbock gar nichts zu tun haben (z. B. Tb., Typhus, manche Pneumonien) gehen mit einem erhöhten Vitamin-C-Bedarf Hand in Hand oder werden durch Zufuhr von Askorbinsäure günstig beeinflußt (z. B. gewisse paranchymatöse Blutungen, toxische Diphtherie, Pneumonien, Muskeldystrophie, manche Schwangerschaftsschäden).[1]

Wenn auch wegen der Unsicherheit der Untersuchungsmethoden — besonders der klinisch anwendbaren — manche Befunde noch fraglich sind, und wenn auch oft therapeutischer Optimismus Erfolge sah, die sich bei der Nachprüfung nicht mehr zeigten, so erscheint doch durch klinische Erfahrung und durch tierexperimentelle Forschung gesichert, daß die Askorbinsäure eine sehr wichtige Rolle im Stoffwechsel spielt.

Man hat diese Rolle in Analogie zum Glutathion und verwandten Systemen zunächst in einem Eingreifen in den Atmungsprozeß gesehen. Da es in vitro relativ leicht gelingt,

diese Stoffe zu oxydieren und die oxydierte Form unter bestimmten Umständen wieder zu reduzieren, hat man angenommen, daß sie auch im Organismus durch ein solches Hin- und Herpendeln Oxydationsvorgänge beschleunigen.

Diese Anschauungen, die zuerst von Hopkins am Glutathion entwickelt wurden und die man z. T. auch aus historischen Gründen — der Askorbinsäuregehalt des tierischen Körpers wurde lange zusammen mit dem Glutathion bestimmt und von diesem ausgehend erst entdeckt — auch auf das Vit. C übertragen hat, sind nicht unwidersprochen geblieben. Man hat darauf hingewiesen, daß die Zahl der die biologischen Reduktions-Oxydationssysteme oxydierenden Stoffe schon in vitro durchaus begrenzt ist. Dabei handelt es sich noch dazu meist um solche, die im Organismus nicht vorkommen. Man hat weiter angeführt, daß die Konzentration der Redoxsysteme in den Geweben für diese ihnen zugedachten Funktionen zu gering sei,[2] daß ihre experimentelle Vermehrung im Organismus keineswegs eine solche Veränderung in den meßbaren Größen der Atmung hervorruft, wie sie bei der angenommenen Bedeutung dieser Stoffe zu erwarten wäre — und endlich, daß es bis jetzt noch nicht unbestritten gelungen ist, den reversibel oxydierten Anteil der betreffenden Redoxsysteme im Gewebe selbst nachzuweisen.[3]

Später wurde gefunden, daß oxydierte und reduzierte Form manche Stoffwechselvorgänge in verschiedenem Sinn katalysatorisch beeinflussen und man sieht heute eine Funktion der Redoxsysteme darin, daß sie, selbst unabhängig von äußeren Bedingungen (Temperatur, Sauerstoffspannung, Wasserstoffspender, Wasserstoffempfänger, Hilfskatalysatoren usw.) in den Stoffwechsel eingreifen, indem sie ihn in der oxydierten Form in die eine, in der reduzierten Form in die andere Richtung drängen.

II. Fragestellung der eigenen Versuche.

Es sind nun tatsächlich verschiedene Stoffwechselvorgänge bekannt, die durch Zufuhr von Vitamin C in ihrem Ablauf ge-

ändert werden können, ebenso wie es äußere Einflüsse gibt, die ihrerseits den Askorbinsäurebestand des Organismus verändern.

Bei der Bedeutung der Askorbinsäure scheint es angebracht, solche Einflüsse zu erforschen.

Einige Tatsachen — sie seien später im einzelnen angeführt — schienen nun dafür zu sprechen, daß die Ultravioletthestrahlung zu ihnen gehörte.

Es wurde deshalb die Wirkung von Höhensonnebestrahlung auf den Askorbinsäuregehalt bestimmter Organe des Meerschweinchens untersucht.

Da sich die Stoffwechselwirkungen kurzwelliger Strahlen mehr oder weniger zwanglos mit denen der bei ihrer Anwendung im Organismus entstehenden histaminähnlichen Substanzen erklären lassen, lag es nahe, diese Untersuchungen auch auf den Einfluß des Histamins auszudehnen.

III. Technik.

Als Versuchstiere dienten männliche Meerschweinchen von einem Durchschnittsgewicht zwischen 300 und 400 g, die seit längerer Zeit mit gleicher (rel. C-armer) Kost ernährt worden waren. Es wurde darauf geachtet, daß zu einem Versuch immer Tiere von annähernd gleicher Farbe und gleichem Gewicht zur Verwendung kamen. Versuchs- und Kontrolltiere wurden in gleicher Weise am Rücken durch Scheren und Behandlung mit einem Haarentfernungsmittel enthaart.

Nun wäre es möglich, daß durch erhöhte Vitamin-C-Aufnahme eine durch den Versuch verursachte Abnahme des Vitamin-C-Gehaltes verdeckt würde. Deshalb bekamen die Tiere von Beginn der Bestrahlung an C-freie Kost (autoklavierte Milch und Heu).

Die Organe wurden unmittelbar nach dem Tod des Tieres verarbeitet. Untersucht wurde jeweils Leber, Nebenniere, Milz und Lunge. Diese Organe wurden gewählt, teils weil sie einen relativ hohen Askorbinsäuregehalt haben und Ände-

rungen darin noch am ehesten erkennen lassen, teils weil bei ihnen solche Änderungen am wahrscheinlichsten waren.

Die Vitamin-C-Bestimmung erfolgte nach der von Bonsignore und Martini angegebenen Methode,[4] wobei in Übereinstimmung mit späteren Literaturangaben der Zusatz von 5 % Thiosulfatlösung unterblieb und für die Vergleichslösung nicht Wasser, sondern ein der Titrationsflüssigkeit entsprechendes Gemisch von 8 % Trichloressigsäure und Puffer verwendet wurde.

Der Titer der zur Bestimmung benutzten 1 : 10000 Methylenblaulösung wurde in der üblichen Weise mit Cebion und Jod bestimmt. Er bewegte sich in unseren Versuchen zwischen 0,0551 und 0,06063 mg Askorbinsäure pro ccm Lösung und blieb bei Aufbewahren der Lösung im Eisschrank genügend konstant.

Titriert wurde in Präparatengläsern, die zur Vermeidung seitlicher Belichtung bis auf einen Beobachtungsspalt mit weißem und darüber mit schwarzem Lack überzogen worden waren. Belichtet wurde von unten unter Zwischenschaltung einer Petrischale mit Wasser.

Probetitrationen von reinen Cebionlösungen unter Kontrolle mit Jod zeigten eine befriedigende Proportionalität der erhaltenen Werte.

IV. Ergebnisse.

1. Ultraviolett-Bestrahlung.

Vor kurzem hat Schröder[5] nachgewiesen, daß Lösungen von Askorbinsäure unter der Einwirkung von u. v. Strahlen in vitro weitaus rascher zerstört werden, als bei gewöhnlicher, auch intensiver Belichtung.

Wenn auch bei diesen Versuchen möglicherweise die oxydierende Wirkung nitroser Gase eine Rolle spielt, so erhalten diese Befunde doch eine starke Stütze in der von Karrer, Euler und Hellström festgestellten Absorption der Askorbinsäure

im Ultravioletten[6] (Absorptionslinie bei 260—265 μμ bei neutraler, bei 245 μμ bei stärker saurer Reaktion).

Bei der beobachteten hemmenden Wirkung des Vitamins C auf Pigmentierungsvorgänge[7] ist es immerhin nicht ausgeschlossen, daß die Zerstörung des Vitamins C in der Haut an der Pigmentierung nach u. v. Bestrahlung beteiligt ist.

Tatsächlich wurde nach hohen Vitamin C-Gaben beim Menschen eine Hemmung der Pigmentbildung nach Höhensonnebestrahlung gesehen;[8] beim Meerschweinchen allerdings war ein solcher Einfluß nicht zu erkennen.[9]

Untersuchungen über den Askorbinsäuregehalt der Haut vor und nach der Bestrahlung liegen nicht vor.

Für die hier untersuchten Organe kommt aber eine derartige direkte Wirkung u. v. Strahlen nicht in Betracht, da diese nicht über die Haut hinaus in den Körper einzudringen vermögen.[10]

Es zeigt sich aber, daß u. v. Bestrahlung eine Reihe von Stoffwechselvorgängen auslöst, zu denen auch das Vit. C Beziehungen hat; es erscheint möglich, daß diese Vorgänge sekundär den Askorbinsäurebestand des Körpers verändern.

So setzt eine intensive Bestrahlung den Blutzuckerspiegel herab und erhöht den Glykogenbestand.[11] Nach Stepp, Schröder und Altenburger wird der Blutzuckerspiegel auch durch hohe i. v. Cebiongaben herabgesetzt.[12] Nach Altenburger[13] sind — wie daraus zu erwarten — auch Glykogenbestand und Vitamin C miteinander verknüpft in dem Sinne, daß hohe Vitamin-C-Gaben zu einer Glykogenspeicherung führen, ein Befund, der von L. Hirsch[14] am hyperthyreotischen Tier bestätigt wurde.

Hemmende Einflüsse des Vitamin C auf die Thyroxinwirkung sind überhaupt vielfach beschrieben worden.[15], [16] Dementsprechend wurde auch ein Absinken des Vitamin-C-Gehaltes der Organe bei Thyroxinvergiftung beobachtet.[17] Damit deckt sich umgekehrt, daß man beim Skorbut eine Erhöhung des Grundumsatzes gefunden hat.[18] Allerdings scheinen diese Wirkungen nicht bei allen Versuchsobjekten gleich und gleich

deutlich zu sein. Jedenfalls sind die klinisch-therapeutischen Folgerungen daraus umstritten.

Für das vorliegende Problem sind alle diese Befunde deshalb von Interesse, weil eine Bestrahlung der Haut mit einer erythemwirksamen Dosis zu einer Funktionssteigerung der Schilddrüse führt.[19] Es zeigt sich da ein gewisser Antagonismus zwischen Askorbinsäure und Bestrahlung, der sich leicht auch in anderer Hinsicht äußern könnte.

Auf Beziehungen, die man aus der teils bewiesenen, teils behaupteten Rolle von Vitamin C und Bestrahlung bei Gastritis und bei Ulkusleiden, bei der Frühjahrsmüdigkeit, bei der allgemeinen Widerstandsfähigkeit gegen Infekte aller Art ableiten könnte, sei nur kurz hingewiesen.

Möglichkeiten für Beziehungen zwischen Bestrahlung und Vitamin-C-Gehalt sind also immerhin gegeben — Möglichkeiten, denen in den folgenden Versuchen nachgegangen werden sollte.

a) Akute Bestrahlung.

Es wurde mit einer gewöhnlichen Quarzlichtlampe am ersten Tag aus rd. 50 cm 45 Minuten, am 2. Tag 30 Min. lang auf den enthaarten Rücken bestrahlt. Die Tiere reagierten sichtlich auf die Bestrahlung, waren dabei sehr unruhig und wiesen alle hernach schwere Conjunktivitis auf. Ein wirklich deutliches Erythem ist bekanntlich bei den Meerschweinchen in der Regel nicht zu erreichen.[20]

Im Anschluß an die 2. Bestrahlung wurden die Tiere verarbeitet, und zwar so, daß die Bestimmung sofort nach der Tötung erfolgte und daß immer abwechselnd ein Versuchs- und ein Kontrolltier herangezogen wurde. Die Kontrollen wurden genau so wie die Versuchstiere enthaart und bekamen ebenso von Versuchsbeginn an C-freie Kost.

Akute Bestrahlung.
Versuchstiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
326	18,8	4,3	6,4	2,4
422	28,0	3,5	13,1	1,2
322	10,4	2,8	5,0	0,6
350	13,8	4,2	9,4	1,6
411	21,0	3,6	3,9	1,9
410	18,9	4,0	9,5	—
350	12,8	2,8	14,2(!)	1,9
303	15,3	2,8	7,3	1,9
305	21,4	2,4	6,3	1,6
Mittelwerte:	17,8	3,4	8,3	1,6

Akute Bestrahlung.
Kontrolltiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
363	18,8	3,8	5,6	2,2
388	16,9	4,3	7,5	2,3
373	14,8	3,9	6,2	3,3
365	13,5	2,9	2,5	1,3
370	11,6	2,6	3,5	1,5
377	20,2	3,7	7,8	1,4
Mittelwerte:	16,0	3,5	5,5	2,0

b) Chronische Bestrahlung.

Bei einem Vorversuch hatten sich bei frei gewählter Kost keine über die Spontanschwankungen hinausgehenden Änderungen des Askorbinsäuregehaltes ergeben. Da die Titration damals mit anderen Methoden erfolgte, sei auf Wiedergabe der dabei erhaltenen Werte verzichtet. Es bestand immerhin

die Möglichkeit, daß die erwarteten C-Verluste durch verschiedene Aufnahme mit der Nahrung verdeckt wurden. (Echte Erhöhungen sind bei der Unfähigkeit des Meerschweinchens, selbst Askorbinsäure zu synthetisieren, nicht zu erwarten und eine durch Verschiebung erhaltene Erhöhung in dem einen Organ müßte notwendigerweise eine Verminderung in einem anderen zur Folge haben.)

Deshalb bekamen von Versuchsbeginn an beide Gruppen Vitamin-C-freie Kost. Dabei zeigte es sich aber zunächst, daß bei den an sich niederen Ausgangswerten am Ende des Versuches unabhängig von den Versuchsbedingungen ein äußerst niedriger, für die Beurteilung ungünstiger C-Gehalt erreicht wurde. Aus diesem Grunde wurden alle Tiere vor Beginn des Versuches durch subkutane Injektion von je 50 mg Cebion an drei aufeinanderfolgenden Tagen in ihrem Askorbinsäuregehalt möglichst maximal aufgefüllt. Es ist ja bekannt, daß diese „Auffüllung" nur bis zu einem bestimmten Punkt möglich ist und der Überschuß sehr rasch ausgeschieden wird. Natürlich mußten sich dabei trotzdem zunächst zwischen den einzelnen Tieren beträchtliche Unterschiede ergeben — Unterschiede, die den sonst gewohnten individuellen Schwankungen in der Vergrößerung entsprachen. Es war aber zu erwarten, daß die Einflüsse der Bestrahlung auch in der Vergrößerung sichtbar würden.

Von Versuchsbeginn an bekamen alle Tiere wieder C-freie Kost, sodaß ein gewisser Ausgleich der durch die Injektion erreichten Unterschiede zu erwarten war.

Bestrahlt wurde an den ersten drei Tagen je 20 Min., an den nächsten drei Tagen je 30 Min. aus 50 cm Abstand. Die Tiere zeigten auch hier wieder Conjunktivitis und gegen Ende des Versuches schuppende Haut.

Chronische Bestrahlung.
Versuchstiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
480	13,5	3,8	4,8	2,9
480	29,2	3,3	10,2	2,5
430	25,7	5.5	9,0	2,7
480	26,0	3,8	5,4	2,9
365	23,9	3,3	10,4	4,5
295	19,9	4,4	8,5	1,4
395	23,9	4,6	10,3	1,2
370	39,9	4,0	10,5	2,1
Mittelwerte:	25,3	4,1	8,6	2,5

Chronische Bestrahlung.
Versuchstiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
456	28.3	3,8	9,2	2,7
450	11,7	3,3	3,3	2,4
390	2,4	3,4	6,2	3,4
285	29,0	5,0	11,9	3,5
295	34,4	5,3	8,4	4,7
Mittelwerte:	21,2	4,2	7,8	3,3

Die erhaltenen Werte sind ziemlich nieder; es kommen in beiden Gruppen Schwankungen vor, die größer sind als die Unterschiede der Mittelwerte.

Es zeigte sich also, daß akute wie chronische Bestrahlung auf den Askorbinsäuregehalt der untersuchten Organe der Meerschweinchen keinen eindeutigen Einfluß ausübt. Die beobachteten Änderungen liegen in der Größenordnung der auch bei den Kontrolltieren auftretenden Spontanschwankungen.

Eine gewisse Bestätigung finden diese Ergebnisse darin, daß sich das Glutathion, dem man doch im Stoffwechsel eine dem Vitamin C ähnliche Rolle zuschreibt, gleich verhält.[21] Auch hier bewirkt die Bestrahlung keine Veränderung.

2. *Histaminvergiftung.*

Die Wirkungen der u. v. Bestrahlung lassen sich zum größten Teil mehr oder weniger zwanglos mit denen von resorbiertem Histamin oder histaminähnlichen Substanzen in Einklang bringen.

Seit Ellinger in vitro den Übergang von Histidin in das wirksame Histamin unter dem Einfluß u. v. Strahlung nachwies,[22] wird diese Theorie von fast allen Autoren zur Erklärung der u. v. Wirkung herangezogen.

Für alle bei Besprechung der Bestrahlung aufgeführten Befunde lassen sich Parallelen nach Einverleibung von Histamin zeigen. Die Vermutungen über einen Zusammenhang der u. v. Bestrahlung mit dem Askorbinsäuregehalt der Organe gelten also sinngemäß auch für das Histamin.

Umgekehrt bieten — unter der Voraussetzung, daß die Ellingersche Theorie richtig ist — natürlich die Ergebnisse einer massiven Histamin-Vergiftung die Möglichkeit, die der Bestrahlung gleichsam in der Vergrößerung nachzuprüfen.

Darüber hinaus sind gerade aus der Pharmakologie des Histamins Tatsachen bekannt, die Beziehungen zum Vitamin C — meist im Sinne des Antagonismus — durchaus möglich erscheinen lassen. Solche Beziehungen lassen sich ableiten aus der Stellung der beiden Stoffe zur Allergie.

Der Allergische Schock zeigt bekanntlich soviel Ähnlichkeit mit der akuten schweren Histaminvergiftung, daß man trotz mancher Unterschiede hier immer wieder nach histaminähnlichen Substanzen gesucht hat.[23]

Auf der anderen Seite hat man im Tierversuch wie in klinischen Untersuchungen Tatsachen gefunden, die für eine antiallergische Wirksamkeit der Askorbinsäure sprechen. Es wurde gezeigt, daß die bei allen hyperergischen Erkrankun-

gen nachweisbare Fibrinogen- und Globulinvermehrung durch Vitamin C abgeschwächt wird.[24]

Gewisse allergische Krankheiten gehen in manchen Fällen mit einem Defizit an Vitamin C einher und bessern sich, wenn dieser Mangel behoben wird. So hat man in entsprechend gelagerten Asthmafällen gute Wirkung von Cebion[25] gesehen, ebenso wie ganz verblüffende Erfolge bei manchen kruppösen Pneumonien gemeldet wurden.[26, 27]

In Übereinstimmung mit diesen klinischen Ergebnissen fand man im Tierversuch bei der Sensibilisierung und beim nachfolgenden allergischen Schock ein Absinken der reduzierenden Substanzen in Blut und Geweben.[28] Umgekehrt konnte Hochwald[29] durch hohe Gaben von Vitamin C bei einem Großteil seiner Versuchstiere den tödlichen anaphylaktischen Schock verhindern. Dabei handelt es sich allerdings um eine durchaus unspezifische Reaktion. Der gleiche Effekt wird auch mit anderen reduzierenden Substanzen (Cystein, Glutathion, Natriumthiosulfat) erreicht.[30]

Sonderbarerweise bleiben diese Substanzen dem Histaminschock gegenüber wirkungslos (Hochwald). Der Autor erklärt dies damit, daß die histaminähnlichen Stoffe beim Schock erst sekundär durch den Verbrauch der Reduktione bei der Antigen-Antikörperreaktion entstehen.

Für Beziehungen zwischen Askorbinsäure und Histamin schien auch zu sprechen, daß man nach Entfernung der Nebenniere — des Vitamin-C-reichsten Organs also —, Erscheinungen erhält, die einem „langsam verlaufenden Histaminschock nicht unähnlich sind",[31] und daß nach dem gleichen Eingriff der Histamingehalt der Leber auf das Vierfache anstieg.[32]

Nun gibt es bereits experimentelle Untersuchungen, die in einem gewissen Sinn eine Kontrolle derartiger Beziehungen bieten.

Sie befassen sich mit dem Einfluß von Histamin auf die Farbstoffreduktion von Muskelgewebe. Bei dieser Reaktion „sind auch Vitamin C und andere Reduktione beteiligt",[33] so-

daß man — mit aller Vorsicht natürlich — die Verlängerung der Entfärbungszeit mit einer Abnahme, ihre Verkürzung mit einer Zunahme von Vitamin C im untersuchten Organ in Parallele setzen kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen widersprechen sich allerdings. Teils wird überhaupt kein Einfluß gefunden,[34] teils eine Verkürzung,[35] teils eine Hemmung der Entfärbung.[36]

Nun scheinen neuere Untersuchungen doch auf direkte Beziehungen zwischen Histamin und Vitamin C hinzuweisen. Edlbacher und Segesser zeigten, daß in vitro bei Gegenwart von Askorbinsäure Sauerstoff und Eisen eine oxydative Spaltung des Imidazolringes, d. h. ein Abbau von Histamin, Histidin und verwandten Stoffen eintritt.[37]

Es ist mit aller Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Askorbinsäure, die dabei in verhältnismäßig großen Mengen nötig ist, auch verändert wird.

Wenn diese Reaktion in gleicher Weise und streng spezifisch auch im Organismus abläuft, dann ist eine erhebliche Abnahme des Askorbinsäurebestandes nach Histaminvergiftung zu erwarten.

Ob sie überhaupt im Organismus eine Rolle spielt, ist derzeit nicht bekannt.

Daß die Askorbinsäure bei dem oxydativen Abbau des Histamins aber zum mindesten nicht spezifisch wirkt, ist vor kurzem nachgewiesen worden.[38] Sie kann ohne weiteres durch gewisse andere reduzierende Stoffe — auch durch die Sulfhydrylsysteme des Körpers — ersetzt werden.

Mit dieser Feststellung wird aber ein starker direkter Verbrauch der Askorbinsäure bei der Histaminentgiftung umsoviel unwahrscheinlicher, als jene anderen Stoffe in viel größerer Menge im Körper vorhanden sind und dementsprechend auch stärker verbraucht werden könnten.

Auch die Unschädlichkeit vielfach tödlicher Histaminmengen bei entsprechend langsamer Injektion[39] spricht dafür, daß die lebensnotwendigen Redoxsysteme dabei nicht angegriffen werden.

Versuche:

a) Akute Vergiftung.

Die Versuchs- und Kontrolltiere waren seit zwei Tagen vor Beginn des Versuches C-frei ernährt worden.

In der Regel wurden 5 ccm Histamin La Roche, entsprechend 5 mg Histaminchlorid unter die Rückenhaut eingespritzt. Wenn das Tier nach 15 Minuten noch nicht deutliche Schockerscheinungen zeigte, wurde Histamin nachgespritzt. Die Abstände zwischen Injektion und Schockbeginn waren verschieden. Auffällig erscheint die hohe Widerstandsfähigkeit einiger Tiere, die das Mehrfache der tödlichen Dosis glatt vertrugen. (Bei anderen Versuchen starben uns Tiere schon bei $^1/_2$ mg.)

Irgend eine Begründung für die verschiedene Widerstandsfähigkeit konnte nicht gefunden werden, insbesondere ergab sich kein Zusammenhang mit dem Vitamin-C-Gehalt der untersuchten Organe.

Die Verarbeitung der Organe erfolgte unmittelbar, nachdem das Tier im Schock gestorben war, bei den Kontrolltieren unmittelbar nach der Tötung durch Nackenschlag.

Histaminschock.
Versuchstiere.

Gewicht g	Hist. Menge	Zeit v. Inj. — Tod	Vitamin-C-Gehalt in mg/%				Bemerkungen
			Nebniere	Leber	Milz	Lunge	
425	5 mg	23′	12,0	2,4	5,3	0,4	typischer Schock
327	„	30′	12,9	3,2	6,5	2,0	„ „
367	„	30′	8,0	2,8	5,0	0,5	„ „
473	„	25′	10,9	2,2	5,2	0,9	„ „
475	„	30′	18,8	3,3	4,1	1,4	„ „
332	„	14′	15,7	3,4	8,3	1,3	† ohne Krämpfe
410	5+2	40′	14,0	4,0	5,1	1,6	Lungen nicht gebläht
430	5+2+2+5	5h15′	9,5	3,5	6,2	1,5	† ohne Krämpfe. Lungen nicht gebläht
405	5+2+2+ +2+5	27′	8,4	2,6	10,7	—	am 1. Tag immer wieder Erholung, am 2. Tag † nach 5 ccm ohne Krämpfe
366	5+2	62′	8,9	2,3	5,5	0,2	typischer Schock
Mittelwerte:			12,3	3,0	6,2	1,1	

Histaminschock.
Kontrolltiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
395	15,0	4,0	9,1	1,7
387	10,5	2,2	3,6	0,6
396	12,8	3,3	3,8	0,3
380	10,2	2,5	—	1,4
389	13,7	4,0	7,9	2,1
395	11,8	3,1	3,5	1,6
Mittelwerte:	12,3	3,2	5,6	1.3

b) Chronische Vergiftung.

Es wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen zunächst je $^1/_2$ mg Histamin, später 1 mg (2x) und 2 mg (2x) Histamin unter die Rückenhaut gespritzt. Für die Dauer des Versuches (fünf Tage) wurde C-freie Kost gegeben. Die Kontrollen wurden mit Ausnahme der Injektionen genau wie die Versuchstiere gehalten und abwechselnd mit jenen verarbeitet.

Die Wirkung der Injektion war verschieden. Mehrere Tiere starben nach der 1. oder 2. Injektion und konnten nicht verwendet werden, andere zeigten keine, wieder andere verschieden starke Reaktion. Abhängigkeiten konnten auch hier keine ermittelt werden. Tiere, die das eine Mal keine Wirkung zeigten, reagierten bei der nächsten Injektion mehr oder weniger stark (ruckartige Bewegungen mit dem Kopf, krampfhaftes Atmen, Abgang von Kot und Urin, Krämpfe) und umgekehrt. Die zwei in der Tabelle zuletzt aufgeführten Tiere starben nach der letzten Injektion im Schock.

Wiederholte Histaminvergiftung.
Versuchstiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
360	12,4	2,7	3,7	1,2
285	10,6	2,2	5.2	1.0
350	12,3	2,8	6,6	1,9
340	16,9	2,8	5.7	1,7
330	12.9	3.1	6.3	0,9
325	11.6	2,7	7,2	0,7
350	9,5	2,1	3.9	1,6
Mittelwerte:	12,3	2,6	5.5	1,3

Wiederholte Histaminvergiftung.
Kontrolltiere.

Gewicht g	Vitamin-C-Gehalt in mg/%			
	Nebenniere	Leber	Milz	Lunge
330	—	3,9	5.2	0.8
375	6,8	2,4	2.9	0.6
390	9,4	3,2	3.4	0.9
360	11,0	3,1	4.4	2,1
380	13.2	3,1	6.0	1,2
245	17.4	2.6	6.2	1,4
Mittelwerte:	11.6	3,1	4.7	1.2

Auch hier zeigt sich wieder, daß bei dem niederen Vit. C-Gehalt (der ja durch die Kost erklärt ist) die einzelnen Werte in beiden Gruppen ziemlich weit auseinander liegen und daß diese spontanen Schwankungen den Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen übertreffen. Im Einklang mit den Bestrahlungsversuchen konnte also auch bei der Histaminvergiftung kein Einfluß auf den Askorbinsäuregehalt der untersuchten Organe festgestellt werden.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Das negative Ergebnis überrascht zunächst. Nach den Voraussetzungen erschien ein deutliches Absinken des Vitamin-C-Gehaltes in den untersuchten Organen wahrscheinlicher.

Und doch lassen eben diese Voraussetzungen die Wirkungslosigkeit von Ultraviolettbestrahlung und Histaminvergiftung verstehen.

Sie seien deshalb nochmals kurz zusammengestellt:

Ultraviolettbestrahlung kann nicht direkt den Askorbinsäuregehalt der untersuchten Organe verändern. Eine Wirkung ist nur indirekt möglich, wahrscheinlich nur auf dem Umweg über Histamin und histaminähnliche Körper.

Für einen direkten Zusammenhang zwischen Askorbinsäure und Histamin schien zu sprechen, daß beide Stoffe gewisse Stoffwechselvorgänge im gegenteiligen Sinne beeinflussen, daß bei manchen Eingriffen, die vielleicht oder wahrscheinlich zu einer Vitamin-C-Verarmung führen, Histamin vermehrt im Körper gefunden wurde und daß dabei ein der Histaminvergiftung ähnliches Bild entstand; daß anaphylaktische Vorgänge, bei denen doch höchstwahrscheinlich histamin-ähnliche Körper eine wichtige Rolle spielen, zu einer nachweisbaren C-Verarmung führen und durch Behebung dieses Mangels in vielen Fällen verhindert werden, und endlich, daß es in vitro unter bestimmten Bedingungen zu direkten Reaktionen zwischen Askorbinsäure und Imidazolabkömmlingen kommt.

Eindeutig gegen die daraus zu erwartende Herabsetzung des Vitamin-C-Bestandes und im Sinne der erhaltenen Befunde sprach, daß Ultraviolettbestrahlung das Glutathion des Körpers nicht angreift und daß beim Histaminschock alle Reduktone wirkungslos bleiben.

Diese scheinbaren Widersprüche lassen sich mit der von Hochwald gegebenen Theorie des allergischen Schocks beheben.[30]

Bei der Sensibilisierung und bei der Antigen-Antikörperreaktion kommt es zu einem auch nachgewiesenen Verbrauch reduzierender Stoffe und demgemäß zu einer Verarmung daran.

Diese Verarmung kann durch vorhergehende Zufuhr solcher Substanzen verhindert werden. Geschieht dies nicht, so entstehen Stoffwechselstörungen, die zur Bildung von histamin-ähnlichen Körpern führen. Diese lösen dann ihrerseits den Schock aus. Wenn sie einmal gebildet sind, bleibt die Zufuhr reduzierender Stoffe wirkungslos; daß H-Stoffe umgekehrt nicht mehr den Askorbinsäuregehalt des Organismus angreifen, wurde hier gefunden.

Diese Tatsachen sprechen — im Verein mit den sonstigen Bedenken — gegen die nach Edlbacher und Segesser anzunehmende Rolle des Vitamin C bei der biologischen Histaminentgiftung.

Es ist ja auch physiologisch unwahrscheinlich, daß ein Stoff, der wie das Histamin immer wieder im Körper gebildet wird, an einem lebensnotwendigen System angreift, das an sich nur in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden ist und meist nur langsam und unsicher ergänzt werden kann.

Bei den länger dauernden Versuchen erschien es noch eher möglich, daß manche Wirkung von Bestrahlung und Histamin (z. B. Thyroxinausschüttung) sekundär zu einer Veränderung des Askorbinsäurebestandes führten.

Dabei ist allerdings zu bedenken, daß Ergebnisse, die bei einem Versuchsobjekt gefunden wurden, gerade hier nicht ohne weiteres auf ein anderes übertragen werden können.

So spielt sich z. B. der Histaminschock bei verschiedenen Tieren ganz verschieden ab.[40] Bei manchen (Ratten, Mäusen) wirkt Histamin überhaupt kaum.

Es gelingt auch z. B. beim Meerschweinchen in sehr vielen Fällen nicht, ein richtiges Bestrahlungserythem zu erzeugen.[20]

Auf der anderen Seite können manche Versuchstiere (Katzen, Hunde) Askorbinsäure selbst synthetisieren[41] und reagieren demnach in ihrem Bestand ganz anders als das Meer-

schweinchen. Streng genommen gelten also auch die hier gewonnenen Versuchsergebnisse nur für die angeführten Versuchsbedingungen.

Auch ein sekundärer Einfluß auf den Vitamin-C-Gehalt konnte nicht beobachtet werden. Es mag sein, daß hiefür die Versuchsbedingungen — insbesondere die doch verhältnismäßig kurze Dauer — ungünstig waren.

Wahrscheinlich ist, daß diese sekundären Veränderungen an sich zu gering waren, um mit unseren Mitteln nachgewiesen zu werden.

Am Beispiel des Thyroxins sei das kurz erläutert.

Eine einmalige intensive u. v. Bestrahlung führt — beim Menschen allerdings — zu einer Grundumsatzsteigerung bis zu 30 % (z. n. Ellinger), eine Erscheinung, die mit vermehrter Thyroxinausschüttung erklärt wird. Ähnliches weiß man vom Histamin.

Bei dem behaupteten Antagonismus zwischen Vitamin C und Thyroxin muß man eine Verminderung der Askorbinsäure im Körper erwarten.

Nun ist aber nachgewiesen, daß bei wiederholter Bestrahlung der Grundumsatz sogar sinkt. Die an sich nicht allzu beträchtliche zusätzliche Thyroxinausschüttung muß also nach jeder Bestrahlung geringer werden und schließlich ins Gegenteil umschlagen.

Mit unseren Methoden erfaßbare Schwankungen des Askorbinsäuregehaltes hat man aber erst nach ganz massiven und lange dauernden Thyroxinvergiftungen gesehen.

Es ist wahrscheinlich, daß es sich bei anderen sekundären Einflüssen ähnlich verhält.

Theoretisch ist vielleicht in dem einen oder anderen Fall eine Wirkung zu erwarten; daß das praktisch Erfaßbare dem theoretisch Geforderten nicht immer entspricht, ist eine Erfahrung, die sich nicht nur auf diesen Fall beschränkt.

Zusammenfassung.

Akute und chronische u. v. Bestrahlung, akute und chronische Histaminvergiftung haben bei Meerschweinchen mit an sich geringem Vitamin-C-Gehalt keinen deutlichen Einfluß auf den Askorbinsäuregehalt von Nebenniere, Leber, Milz und Lungen.

Es wird gezeigt, daß sich diese Befunde mit anderen bereits bekannten Tatsachen decken und daß sie auch für die daraus gezogenen Folgerungen sprechen.

Anmerkungen.

[1] Zit. nach Stepp, Kühnau, Schröder („Die Vitamine").
[2] Vgl. Handbuch der Bioch. v. Oppenheimer, Erg. W. I/897.
[3] 2. phys. Chemie. 1933, 215, 151; ebenda 213, 1924, 140.
[4] Bioch. Zeitschr. 239, 1931.
[5] M.M.W. 49, 1937, 1942.
[6] 2. nach Handb. d. Bioch. v. O., EW. III, 807.
[7] Klin. Wochenschr. 1934, 415.
[8] Klin. Wochenschr. 1935, 260.
[9] Klin. Wochenschr. 1934, 42, 1511.
[10] Strahlentherapie 39, 30, 1931.
[11] Biochem. Zeitschr. 20, 185, 1929.
[12] Klin. Wochenschr. 1935, 933.
[13] Klin. Wochenschr. 1936.
[14] Biochem. Zeitschr. 287, 126, 1936.
[15] Arch. exp. Path. 196, 325, 1934.
[16] 2. Physiol. Chem. 235, 226, 1936.
[17] 2. Physiol. Chem. 237, 173, 1935.
[18] M.M.W. 1925/46.
[19] Zit. n. Ellinger, Die biol. Grundl. der Strahlentherapie, Berl. S. 173.
[20] Arch. exp. Path. 1928, 136, 129 (nach Schild u. Feldberg).
[21] Bioch. Zeitschr. 239, 1931.
[22] Arch. exp. Path. u. Pharm. 136, 129, 1928.
[23] Vgl. Schild u. Feldberg „Histamin", Berlin 1930, S. 485 ff.
[24] Böger und Schröder.
[25] Diehl zit. Stepp, Schröder, Kühnau.
[26] M.M.W. 1936, 207.
[27] D.M.W. 1936, 5, 182.
[28] Klin. Wochenschr. 1935/II, 1419.
[29] 2. exp. Med. 97, 433.
[30] 2. exp. Med. 98, 578.
[31] Schild u. Feldberg „Histamin" S. 481.
[32] Schild u. Feldberg „Histamin" S. 484.
[33] Euler 2. physiol. Chemie 217, 167, 1933.
[34] Arch. exp. Path. 95, 1933, 181.
[35] Scand. arch. Physiol. 47, 1925, 247.
[36] Scand. arch. Physiol. 55, 1929, 1; 2. nach Schild u. Feldberg.
[37] Bioch. Zeitschr. 290, 1937, 373.
[38] Naturwiss. 25, 1937, 370.
[39] Bioch. 2. 72, 325, 1913.
[40] Vgl. Schild u. Feldberg.
[41] Vgl. Euler. Bioch. Z. 1935, 282, 399.

Lebenslauf.

Ich wurde am 17. Juni 1912 in München geboren, besuchte dort Volks- und Oberrealschule und studierte in München auch elf Semester Medizin. Das praktische Jahr habe ich an der I. Medizinischen Klinik in München und an der privaten Krankenanstalt Bad Thalkirchen (innere Abteilung) abgeleistet.

Hans Schneider.

Herrn Dr. Diehl danke ich aufs beste für seine stete Förderung.